Lane Medical Library
STANFORD UNIVERSITY
MAR 24 1938
LIBRARY

Aus der Universitätsklinik für Haut- u. Geschlechtskrankheiten
zu Erlangen
Vorstand: Professor Dr. L. Hauck

1937

Ein Beitrag zur Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe mit Compligon u. Labopharma-Antigen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Margarete Sartorius

approb. Aerztin aus Hersbruck

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1937

Buchdruckerei Max Döres, Erlangen, Rückertstraße 1
1937

Dekan: Prof. Dr. med. Richard Greving

Referent: Professor Dr. med. Leo Hauck

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Nachdem es Wassermann und Bruck geglückt war, die von Bordet und Gengou stammende Methodik einer Komplementbindungsreaktion auf Lues anzuwenden, lag der Gedanke nahe, diese Reaktion auch auf Gonorrhoe auszudehnen und es fehlte nun nicht an zahlreichen entsprechenden Versuchen. Zuerst gelang es C. Bruck bei Tieren, die mit abgetöteten Gonokokken vorbehandelt waren, spezifische, komplementbindende Antikörper festzustellen. Im Jahre 1906 konnten dann C. Bruck und Müller-Oppenheim gleichzeitig und unabhängig voneinander im Serum von Kranken mit gonorrhoischer Arthritis bezw. Adnexitis spezifische, komplementbindende Substanzen nachweisen.

Während die Ergebnisse dieser ersten Versuche Großes versprachen, waren die der folgenden Nachprüfungen nicht zufriedenstellend und die Autoren widersprachen sich sehr in ihren Aeußerungen über die praktische Nutzanwendung dieser Reaktion. Die Ursache hierfür dürfte wohl in der Schwierigkeit der Technik und der Unzulänglichkeit der verwandten Antigene zu suchen sein. So blieb dann die Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe lange Zeit in Deutschland unbeachtet, während man sich im Auslande, besonders in Amerika, weiter damit beschäftigte. Ungefähr zwei Jahrzehnte später zeigte sich auch in Deutschland wieder Interesse für diese Seroreaktion und deutsche Forscher begannen von Neuem an ihrer Verfeinerung und ihrer praktischen Verwertbarkeit zu arbeiten.

Die wichtigste und wohl auch schwierigste Aufgabe war die Herstellung eines geeigneten, konstanten und spezifischen Antigens. Anfangs stellten die meisten Autoren die Antigene selbst her. Frische und alte Gonokokkenstämme wurden auf verschiedenen Nährböden gezüchtet und in den verschiedensten Lösungsmitteln aufgeschwemmt. Um ein hochempfindliches Antigen zu erhalten, verwandten sie zu dessen Herstellung viele verschiedene Gonokokkenstämme, denn Cohn, Thomson u. a. Autoren hatten festgestellt, daß die einzelnen Gonokokkenstämme hinsichtlich ihres Komplementbindungsvermögens Unterschiede aufweisen und daß ein komplementbindendes Serum am stärksten mit dem homologen Stamm reagiert. Tulloch hat nun in 72 % aller von ihm untersuchten gonorrhoisch Erkrankten

einen „praevalierenden“ Gonokokkenstamm gefunden und er glaubt, daß dieser praevalierende Stamm für Herstellung einer Vakzine der praktisch wichtige sei und daß die übrigen Stämme selten und deshalb bedeutungslos seien. Für die Gewinnung eines brauchbaren Antigens ist also nach Tulloch dieser Stamm unbedingt erforderlich. Aus diesem praevalierenden Stamm hat Cohn ein Antigen hergestellt und die Ergebnisse der damit angestellten Komplementbindungsreaktionen unterschieden sich kaum von denjenigen der mit mehrstämmigen Antigenen ausgeführten Untersuchungen. Mit solchen selbsthergestellten Antigenen waren die Erfolge teilweise recht gut. Die Herstellung derselben ist aber mit sehr großen Schwierigkeiten verbunden und wohl die meisten Institute und Kliniken haben es deshalb vorgezogen mit fabrikmäßig hergestellten Antigenen zu arbeiten. Käufliche Vakzine wurden als Antigene mit sehr wechselndem Erfolge angewandt. Buschke und Langer haben im Jahre 1922 auf das Altern der käuflichen Vakzine und die mit fortschreitender Autolyse eintretende Wirkungslosigkeit hingewiesen; aus diesem Grunde empfahlen diese Autoren die Verwendung von Frischvakzinen. Ja Löser, Wolff u. a. glaubten durch Anwendung von Lebendvakzinen bessere Ergebnisse erzielen zu können.

Als Grundregel bei all diesen Versuchen hatte bisher gegolten, die Vakzine durch möglichst schonende Abtötung der Kulturen bei Zimmertemperatur darzustellen. Diese Annahme wurde vollkommen umgestoßen durch die Forschungen Pieper's und Wolffenstein's. Beide Forscher waren zunächst bestrebt, eine Vakzine mit großer immunisatorischer Wirkung herzustellen und in die Therapie der Gonorrhoe einzureihen. Sie stützten sich auf die Erfahrungen Tsunekawas und Killians, welche fanden, daß Pneumokokken und Streptokokken in ihrer immunisierenden Eigenschaft auch durch längeres Kochen bei höheren Temperaturen nicht nachweisbar geschädigt wurden. Diese Erfahrungen Tsunekawas und Killians wandten nun Pieper und Wolffenstein auch auf Gonokokken an und sie konnten feststellen, daß die Giftstoffe der Gonokokken hohe Temperaturen gut vertragen. Die mikroskopische Untersuchung ließ nur mehr Bröckel von Bakterienleibern erkennen. Pieper und Wolffenstein zogen daraus den Schluß, daß in diesen gekochten Vakzinen die Wirkung durch die in die Flüssigkeit übergegangenen Gonokokkentoxine bedingt sei. Durch Versuche mit der abpipettierten Flüssigkeit wurde diese Annahme bestätigt. Pieper und Wolffenstein versuchten nun die Gonokokkengiftstoffe möglichst allein darzustellen. Um dies zu erreichen, züchteten sie

Gonokokken auf flüssiger Nährbouillon bis zu ihrem Absterben und durch Zentrifugieren erhielten sie ein bakterienfreies Filtrat. Bei der Injektion dieses Filtrates zeigten sich am Menschen zunächst schwer toxische Erscheinungen, die aber durch 20 Minuten langes Erhitzen des Filtrates im Wasserbad auf 100° gemildert wurden; die immunisatorische Wirkung wurde dabei nicht geschmälert. Weitere Versuche ließen erkennen, daß die Wirkung dieser Vakzine auch durch monatelanges Lagern keine Abschwächung erfuhr. Es ist also das Verdienst von Pieper und Wolffenstein als erste ein haltbares „lösliches Gonotoxin" hergestellt und in die Therapie eingeführt zu haben. Dieses „lösliche Gonotoxin", das sich unter dem Namen „Compligon" in den Handel gebracht, in der Therapie sehr gut bewährte, wurde bald auch als Antigen bei der Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe verwendet. Die Firma Schering-Kahlbaum in Berlin liefert für diesen Zweck ein Compligon in besonders geeigneter Form.

Von den übrigen im Handel befindlichen Antigenen ist eines der gebräuchlichsten das von Labopharma (Dr. Laboschin) hergestellte Gonorrhoe-Antigen nach A. Cohn. Dieses Antigen ist eine Aufschwemmung verschiedener Gonokokkenstämme. Die Gonokokken werden auf Levinthal-Agar gezüchtet, nach gutem Wachstum genau durchgesehen und mit carbolisierter, physiologischer NaCl-Lösung abgeschwemmt. Das fertige Antigen muß mehrere Monate reifen, bis der Titer bei der Austitrierung konstant bleibt.

Die Technik der Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe unterscheidet sich, abgesehen von kleinen Modifikationen, nicht von derjenigen der Wassermann'schen Reaktion. Die Mehrzahl der Forscher hält sich streng an die von Wassermann gegebenen Vorschriften (inaktives Serum, Kaninchen-Hammelblutamboceptor, dosierte Meerschweinchenkomplementmenge). Dieser ursprünglichen Methode steht die besonders von Bruck, Behrmann und Rosenberg geübte und empfohlene Aktivmethode gegenüber und Bruck betont besonders ihre Einfachheit (durch Fortfall des Meerschweinchenkomplements und des Hammelblutamboceptors) und ihre höhere Empfindlichkeit. Sie wird aber von den Anhängern der alten Methode wegen zu großer Unspezifität abgelehnt.

Der Zeitpunkt des Ablesens ist bei der Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe ein etwas anderer als bei der Wassermann'schen Reaktion. Setzt man die Wassermannsche

Reaktion und die Gonokokkenkomplementbindungsreaktion zu gleicher Zeit an, so kann man feststellen, daß nach Zusetzen des haemolytischen Systems die WaR. schneller löst als die Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe. Nach Poehlmann scheint aber die Bindung des Komplements an den Gonokokkenamboceptor + Antigen viel lockerer zu sein als die entsprechende Bindung bei der Wassermann'schen Reaktion und so wird häufig ein Nachlösen der schwachen Hemmungen bei der gonorrhoischen Komplementbindungsreaktion beobachtet. Bei zu spätem Ablesen können also schwach positive Ergebnisse leicht verloren gehen. Es muß deshalb das Resultat abgelesen werden, sobald die negativen Serumkontrollen eben, aber komplett, gelöst sind und diese Ablesung ist die allein maßgebende.

Zur Frage über die Haltbarkeit der zu untersuchenden Sera äußert sich Cohn dahin, daß es am günstigsten sei, die Sera nach 24 Stunden zu verarbeiten, da nach seinen Erfahrungen Sera, die älter als drei Tage sind, unspezifische Hemmungen ergeben können. E. Retzlaff widerspricht aber dieser Anschauung und betont ausdrücklich, daß auch durch ein bis vier Wochen langes Lagern die Reaktion der Seren nicht beeinflußt wird. Die Reaktionsstärke der Seren wird wie bei der Wassermann'schen Reaktion entsprechend ihrem Trübungsgrad als schwach positiv bis stark positiv bezeichnet.

Die mit der Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe zuerst erzielten Resultate waren sehr widersprechend und sind es in einem gewissen Grade auch heute noch, sodaß eine wirklich praktische Anwendung dieser Untersuchungsmethode lange Zeit sehr in Frage gestellt war und diese Reaktion bis heute noch keine allgemeine Anerkennung erfahren konnte. Die praktische Brauchbarkeit einer Reaktion ist abhängig von ihrer Empfindlichkeit und ihrer Spezifität. Daß einzelne Krankheitsfälle, für die die Reaktion eigentümlich sein sollte, nicht erfaßt werden, kann wohl bei jeder Seroreaktion beobachtet werden und eine absolute Spezifität ist lediglich eine rein theoretische Forderung, der die Wirklichkeit nicht standhält. Viele Versuche wurden unternommen, um durch Verbesserungen der Technik und der verwandten Stoffe die Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe möglichst empfindlich und spezifisch zu gestalten und zahlreiche Untersuchungen wurden angestellt, um die Reaktionsbreite und den Spezifitätsgrad festzustellen.

Ueber den Ausfall der Reaktion bei unkomplizierter Gonorrhoe sind die Erfahrungen und Meinungen der einzelnen

Forscher sehr verschieden. So fanden Poehlmann und E. Retzlaff bei oberflächlicher Schleimhautgonorrhoe die Reaktion fast stets negativ; Engelhardt und Summenth geben in 20 % eine positive Reaktion an und Hopf sah eine solche sogar in 50 %.

Nach dem Urteil der meisten Forscher dürfte dagegen bei der komplizierten Gonorrhoe, d. h. bei Miterkrankung der Anhangsgebilde und vorwiegend bei gonorrhoischer Metastasierung und gonorrhoischer Allgemeinerkrankung fast immer eine positive Reaktion zu erwarten sein.

Daß aber auch bei komplizierter Gonorrhoe verhältnismäßig häufig negative Reaktionen beobachtet werden, hat seinen Grund wohl vielfach in der zu frühen Untersuchung des Serums. Es dauert ja eine gewisse Zeit, bis der Körper genügend spezifische Antikörper gebildet hat, bis also sein Serum positiv reagieren kann Viele Autoren, denen Gelegenheit gegeben war, bei denselben Kranken die Reaktion in Abständen zu wiederholen, konnten dies an Hand ihrer Untersuchungsergebnisse beweisen und zugleich feststellen, daß diese negative Reaktionsphase bei der Gonorrhoe cirka 2—3 Wochen beträgt. Daß auch nach dieser Latenzzeit Seren von Kranken mit gonorrhoischen Komplikationen noch negativ reagieren, ist teils auch so zu erklären, daß mancher Organismus vielleicht gar nicht die Fähigkeit besitzt spezifische Antikörper zu bilden, was von verschiedenen Autoren als ein Darniederliegen der Selbstwehr des Körpers und somit als ein prognostisch ungünstiges Zeichen gedeutet wird.

Die Reaktion eines Serums ist also abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung des Prozesses und von der Reaktionsfähigkeit des befallenen Organismus; außerdem kann auch noch die Virulenz der Erreger für die Reaktion von Bedeutung sein.

Die Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe stellt eine bakterienspezifische Reaktion dar und es sollten daher streng genommen unspezifische Hemmungen nur dann zu erwarten sein, wenn die zu untersuchenden Seren Antikörper gegen andere, den Gonokokken artverwandte Kokken enthalten. Cohn, Schwartz, Brown u. a. berichten denn auch von einer derartigen Einwirkung von Gonokokkenantigenen auf Meningokokkenseren.

Aber auch bei Lues mit positiver WaR. scheint die gonorrhoische Komplementbindungsreaktion häufig positiv auszufallen. So sahen Marland bei WaR.-positiven Luesseren in

36,7 %, Rubinstein und Gaurand in 30% unspezifische Hemmungen; nach anderen Autoren zu urteilen, scheinen diese Zahlen etwas hoch, denn Poehlmann und Schulze bekamen nur in 13,64% bezw. in 10% eine positive Reaktion und Kristjansen fand die Komplementbindungsreaktion bei WaR.-positiven Luetikern sogar stets negativ.

Häufigen und zwar stark positiven Ausfall der Go.-Komplementbindungsreaktion sah Retzlaff bei mit hohem Fieber einhergehenden Krankheiten, bei denen sich keinerlei Anhaltspunkte für eine Gonorrhoe ergaben.

Unspezifische Reaktionen bei Kranken, bei denen sowohl anamnestisch, wie auch klinisch eine frühere oder zur Zeit der Untersuchung bestehende Gonorrhoe auszuschließen war, werden von den Autoren zahlenmäßig sehr verschieden angegeben. Bei den von Engelhardt und Summenth untersuchten Seren trat in 16% eine mittelstarke positive Reaktion auf, Hopf dagegen sah nur in 4% unspezifische Hemmungen der Haemolyse und Kristjansen berichtet über eine 100%ige Spezifität. Allerdings muß in Betracht gezogen werden, daß Kristjansen seine Untersuchungen an Kindern unter 14 Jahren durchgeführt hat und daß bei Kindern doch wohl leichter eine Gonorrhoe mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann als bei Erwachsenen.

Ein positiver Ausfall der Reaktion muß auch dann mit ganz besonderer Vorsicht bewertet werden, wenn eine Vakzination mit Gonotoxinen vorausgegangen ist, denn durch Gonokokken-Vakzine-Behandlung wird die Komplementablenkung vielfach gestört. Schönfeld sah bei 146 Personen, die mit verschieden hohen Einzel- und Gesamtdosen verschieden häufig intravenös oder intrakutan mit Arthigon bezw. Gonoyatren behandelt worden waren, in 34% eine negative, in 14% eine fragliche und in 52% eine positive Reaktion. A. Cohn bekam bei der Vakzinierung von Gesunden bezw. nicht gonorrhoisch Erkrankten in 2 Fällen eine schwach positive, in 2 anderen eine stark positive Reaktion. Andererseits beobachtete Poehlmann, daß eine Kranke mit Urethral- und Zervikalgonorrhoe nach einer Compligonkur von 8 Injektionen negativ reagierte und nach seinen Erfahrungen soll eine einmalige Vakzine-Injektion niemals störend wirken. Weitere Untersuchungen zeigten, daß die Reaktion frühestens nach 26 Tagen und spätestens nach 3 Monaten wieder negativ wurde.

Als differentialdiagnostisches Hilfsmittel wird der Wert der Seroreaktion bei der Gonorrhoe heute kaum mehr angezweifelt.

Bei der unkomplizierten Schleimhautgonorrhoe, bei welcher die Serroreaktion ja nur selten positive Ergebnisse zeigt, wird man wohl kaum diese Reaktion zur Stützung der Diagnose heranziehen müssen, da hier fast stets die wesentlich einfachere, mikroskopische Untersuchung zur Klärung des Krankheitsbildes genügt. Wertvolle Dienste kann dagegen die gonorrhoische Komplementbindungsreaktion bei solchen Erkrankungen leisten, bei denen eine gonorrhoische Allgemeininfektion oder eine gonorrhoische Metastasierung differentialdiagnostisch in Frage kommt, da gerade in diesen Fällen die Go.-Komplementbindungsreaktion vorwiegend positiv ausfällt, während die mikroskopische Untersuchung nicht selten versagt. Andererseits darf aber eine positive Komplementbindungsreaktion nicht diagnostisch ausschlaggebend sein, wenn sie im Widerspruch zu den übrigen Untersuchungsergebnissen steht; sie soll lediglich ein Ansporn sein, die weiteren Untersuchungsmethoden mit größter Genauigkeit durchzuführen.

Manche Autoren glaubten auch gewisse prognostische Schlußfolgerungen für den Verlauf der Gonorrhoe aus der Reaktionsweise eines Serums ziehen zu können. So ist Poehlmann der Anschauung, daß eine unkomplizierte Schleimhautgonorrhoe bei Kranken, die dauernd negativ reagieren, rascher als gewöhnlich ausheilt. Bruck und Hopf konnten bei Negativbleiben der Komplementbindungsreaktion trotz stärkerer Komplikationen eine schlechtere Heilungstendenz beobachten. Nach den Erfahrungen Schönfelds ist das Umschlagen einer positiven in eine negative Reaktion während der Behandlung als ein günstiges, das Wiederpositivwerden einer bereits negativen Reaktion als ein ungünstiges prognostisches Zeichen zu deuten. Cohn äußert sich dagegen dahin, daß die Seroreaktion hinsichtlich Prognose noch keine bindenden Schlüsse zuläßt und dieser Anschauung schließt sich auch heute noch die große Mehrzahl der Autoren an.

Die bis jetzt im Schrifttum vorliegenden Ansichten über die Brauchbarkeit der Komplementbindungsreaktion für die Feststellung der Heilung einer Gonorrhoe gehen noch weit auseinander, besagen aber im großen und ganzen, daß der Seroreaktion eine diesbezügliche Bedeutung vorerst noch nicht zuerkannt werden könne.

Im Hinblick auf diese größtenteils ja nur skizzenhaften Ausführungen müssen wir feststellen, daß der Wert der Kom-

plementbindungsreaktion für Gonorrhoe teilweise noch sehr umstritten ist. Die verschiedenen Meinungen der Gelehrten gehen natürlich parallel ihren eigenen Untersuchungsergebnissen. Die Zahl derjenigen Autoren, die vielleicht zu kritisch eingestellt, die Reaktion heute noch als praktisch wertlos vollkommen ablehnen, dürfte nurmehr gering sein; aber es sind auch nur wenige, die der Komplementbindungsreaktion eine allgemeine und restlose Anerkennung zuteil werden lassen. Die überwiegende Mehrzahl der Autoren erkennt den diagnostischen Wert der Komplementbindungsreaktion in den gegebenen Grenzen an, hält aber zugleich daran fest, daß eine Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe nie in der Beurteilung eines Krankheitsbildes ausschlaggebend sein darf, wenn sie zu den übrigen Untersuchungsergebnissen in Widerspruch steht, und daß sie doch immer mit einer gewissen Vorsicht zu bewerten ist.

Im folgenden seien nun die bei Durchführung der K.B.R. für Gonorrhoe in der Universitätshautklinik Erlangen seit dem Jahre 1934 gewonnenen Ergebnisse und Erfahrungen kurz mitgeteilt.

Das zu untersuchende Blut wurde in gleicher Weise wie für die Wassermannsche Reaktion aus der Armvene entnommen und das nach Zentrifugieren gewonnene, klare Serum wurde eine halbe Stunde im Wasserbad bei 56° inaktiviert. Mit diesem inaktivierten Patientenserum, austitriertem Kaninchen-Hammelblut-Amboceptor und Meerschweinchenkomplement wurde dann die Komplementbindungsreaktion in strengster Anlehnung an die WaR. im Brutschrank bei 37° ausgeführt. Dabei wurde das Hammelblut in einer Verdünnung 1:20, das Meerschweinchenkomplement in einer solchen von 1:10 verwendet. Der Hauptversuch wurde stets mit 2 verschiedenen Antigenen angestellt und zwar mit „Compligon“ und „Gono-Antigen-Labopharma“. Anfangs gelangte das Compligon in der Verdünnung 1 + 4 und das Labopharma-Antigen in einer solchen von 0,4 + 2,1 zur Anwendung. Angeregt durch eine Arbeit Poehlmanns wurde später das Compligon in verschiedenen Konzentrationen versucht und zwar wurden im Hauptversuch 5 Röhrchen mit Compligon in den Verdünnungen [1]) 1 + 2, 1 + 3, 1 + 4, 1 + 5, 1 + 6 angesetzt; all diesen verschiedenen Compligonkonzentrationen wurde das Serum in einer Verdünnung 1 + 4 zugefügt. Poehlmann empfiehlt außerdem wegen der Reagine-

1) Dabei wurde das Compligon mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

armut der Gonorrhoeseren unverdünntes Serum zu verwenden. Auch diese Modifikation der Reaktion wurde erprobt. Zu diesen Seren von physiologischer Konzentration wurde 1 + 5 verdünntes Compligon gegeben.

Gleichzeitig wurden die Versuche auch mit Labopharma-Antigen, aber in unveränderter Weise fortgesetzt.

Natürlich wurde regelmäßig ein negatives und positives Kontrollserum in die Versuchsreihe eingegliedert.

Das Ablesen der Ergebnisse erfolgte sobald die negative Serumkontrolle eben, aber vollkommen, gelöst war; die Stärke der Reaktion haben wir mit +, ++, +++, ++++ ausgedrückt und dabei ++++ und +++ als positiv, ++ als schwach positiv und + als zweifelhaft gewertet.

Während die allerersten Versuche mit dem fabrikmäßig hergestellten „Go-Antigen" der Behring-Werke Marburg in keiner Weise befriedigten, ließen sich mit Compligon und Labopharma-Antigen recht brauchbare Resultate erzielen und entsprachen beide Antigene hinsichtlich Reaktionsbreite und Spezifität ganz den an ein gutes Antigen zu stellenden Anforderungen. Compligon erwies sich zwar wirksamer als das Labopharma-Antigen; hinsichtlich der Spezifität waren aber beide Präparate nahezu gleichwertig.

Wie aus den folgenden Tabellen ersichtlich ist und schon oben erwähnt wurde, arbeiteten wir bei unseren späteren Versuchen auch mit unverdünntem Serum und mit verschiedenen Compligonverdünnungen. Dadurch sollte die genaueste und zuverlässigste Methode erforscht werden. Es muß wohl zugegeben werden, daß durch Verwendung unverdünnten Serums die Empfindlichkeit der Reaktion sichtlich erhöht und infolgedessen eine größere Zahl gonorrhoischer Krankheitsfälle erfaßt wird, jedoch waren bei dieser Versuchsanordnung ziemlich viele unspezifische Hemmungen festzustellen. Nach unseren Erfahrungen müssen deshalb die positiven Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion mit unverdünntem Serum sehr kritisch beurteilt werden. Die besten positiven Ergebnisse bei zugleich größter Spezifität beobachteten wir bei Verwendung von 1 + 4 verdünntem Serum und 1 + 2 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntem Compligon. Es sollen deshalb die mit dieser Serum- und Compligonverdünnung gewonnenen Untersuchungsergebnisse zur Wertung und zum Vergleich herangezogen werden.

Die Untersuchungen wurden an 428 Kranken vorgenommen, die wegen einer venerischen Infektion oder wegen eines Hautleidens in stationärer oder ambulanter Behandlung standen. Bei 285 dieser Kranken wurde eine Gonorrhoe durch den mikroskopischen Nachweis von Gonokokken festgestellt, bei den übrigen Kranken konnte durch die mikroskopische Untersuchung, wie auch durch den klinischen Befund und die Anamnese der Verdacht auf eine zur Zeit der Untersuchung bestehende oder früher überstandene gonorrhoische Erkrankung mit größter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Im folgenden soll nun näher auf die Untersuchungsergebnisse eingegangen werden und zwar zunächst auf diejenigen, die gewisse Rückschlüsse auf die Empfindlichkeit der Reaktion erlauben. Es sind dies die Reaktionsergebnisse bei den Kranken, bei denen mit Sicherheit eine Gonorrhoe, sei es nun komplizierter oder unkomplizierter Natur, vorlag.

Als Fälle unkomplizierter Gonorrhoe bezeichnen wir die Erkrankungen von offener, einfacher Schleimhautgonorrhoe ohne jegliches Ergriffensein der tiefer liegenden Gewebsschichten; hierzu gehören also alle einfachen Urethral-, Zervikal- und Rektalgonorrhoen.

Zur besseren Uebersicht sei versucht, die Ergebnisse an Hand von Tabellen zu ordnen und zwar sollen die Untersuchungsergebnisse nach der ersten und einfachen Methode (s. S. 12 dieser Arbeit) und die nach der zweiten erweiterten (s. S. 12 dieser Arbeit) in getrennten Tabellen wiedergegeben werden.

Die Tabellen I und II zeigen die Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion bei gonorrhoischen Erkrankungen ohne irgendwelche Komplikationen, wobei kein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Kranken gemacht wird.

Erklärung der in den Tabellen gebrauchten Abkürzungen: Lab-Antig. = Labopharma-Antigen, Complg. = Compligon, Ser. = Serum, verd. = verdünnt, unverd. = unverdünnt.

Tabelle I:

70 Erkrankungen von einfacher Urethral-, Zervikal- und Rektalgonorrhoe nach der früheren einfachen Methode:

		−	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	62	4	1	—	3
„	Complg.	67	—	3	—	—

Tabelle II:

76 Erkrankungen von unkomplizierter Urethral-, Zervikal- u. Rektalgonorrhoe nach der späteren erweiterten Methode:

			−	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.		72	2	2	—	—
„	1 + 2 verd.	Complg.	58	5	7	3	3
„	1 + 3	„	64	5	3	1	3
„	1 + 4	„	71	1	—	1	3
„	1 + 5	„	72	1	2	—	2
„	1 + 6	„	72	1	—	3	—
unverd. Serum	1 + 5	„	47	5	6	3	15

Aus diesen beiden Tabellen geht hervor, daß bei einfacher, unkomplizierter Schleimhautgonorrhoe die Komplementbindungsreaktion in weitaus der Mehrzahl der Fälle negativ ausfiel und wir kommen damit den Ergebnissen Retzlaffs und Poehlmanns nahe (Retzlaff sah in der Regel, Poehlmann fast stets negative Resultate), treten aber in großen Gegensatz zu vielen anderen Forschern (Cohn sah bei akuter Urethritis in 40 %, bei chronischer Urethritis in 60 % eine positive Reaktion; Scholtz und Dörffel konnten bei akuter Urethritis in 59 %, bei chronischer Urethritis in 77 % positive Reaktionen beobachten). Während bei der früheren Methode mit Labopharma-Antigen häufiger positive Reaktionen gesehen wurden als mit Compligon, war später bei Compligon die Zahl der positiven Ergebnisse größer als bei Labopharma-Antigen. Ob eine Gonorrhoe schon längere Zeit bestand oder ob sie erst kurz vorher acquiriert worden war, schien nach unseren Versuchen auf den Ausfall der Reaktion nicht ausschlaggebend zu sein. Diese unsere Anschauung steht freilich im Gegensatz zu der Ansicht zahlreicher Forscher.

Bei der komplizierten Gonorrhoe haben wir, um eine etwas bessere Uebersicht zu bekommen, einige Unterteilungen vorgenommen. Zu der komplizierten Gonorrhoe zählen wir alle gonorrhoischen Prozesse, die bereits in tiefere Gewebsschichten eingedrungen sind, wie weiche oder periurethrale Infiltrate der Harnröhre, ferner beim Manne Prostatitis, Spermatocystitis und Epididymitis und bei Frauen Bartholinitis und Adnexerkrankungen.

Tabelle III und IV zeigen die Reaktionsergebnisse bei gonorrhoischen Adnexerkrankungen.

Tabelle III:

7 gonorrhoische Erkrankungen mit Adnexitis nach der ersten Methode:

		—	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	3	—	—	—	4
„	Complg.	2	1	2	—	2

Tabelle IV:

12 gonorrhoische Erkrankungen mit Adnexitis nach der zweiten Methode:

		—	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	7	—	2	2	1
„	1 + 2 verd. Complg.	2	—	2	1	7
„	1 + 3 „	4	—	—	1	7
„	1 + 4 „	4	—	—	2	6
„	1 + 5 „	6	—	3	1	2
„	1 + 6 „	7	—	3	—	2
unverd. Serum	1 + 5 „	2	1	3	3	3

In den beiden nächsten Tabellen sind die Ergebnisse der Komplementbindungsreaktion bei gonorrhoischer Epididymitis zusammengefaßt:

Tabelle V:

14 Kranke mit gonorrhoischer Epididymitis untersucht nach der 1. Methode:

		—	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	8	1	—	—	5
„	Complg.	9	—	—	—	5

Tabelle VI:

17 Kranke mit gonorrhoischer Epididymitis untersucht nach der 2. Methode:

		—	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	7	2	—	1	7
„	1 + 2 verd. Complg.	2	3	3	—	9
„	1 + 3 „	5	1	2	2	7
„	1 + 4 „	9	1	2	—	5
„	1 + 5 „	10	2	—	1	4
„	1 + 6 „	11	2	—	—	4
unverd. Serum	1 + 5 „	2	—	—	1	14

Tabelle VII und VIII führen uns die Resultate der Seroreaktion bei gonorrhoischer Bartholinitis vor Augen.

Tabelle VII:

3 an gonorrhoischer Bartholinitis Erkrankte. 1. Methode:

		—	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	—	1	—	1	1
„	Complg.	—	—	—	2	1

Tabelle VIII:

7 an gonorrhoischer Bartholinitis Erkrankte. 2. Methode:

		—	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	3	3	—	—	1
	1 + 2 verd. Complg.	2	1	3	—	1
„	1 + 3 „	3	—	3	—	1
„	1 + 4 „	4	—	2	—	1
„	1 + 5 „	6	1	—	—	—
„	1 + 6 „	6	—	1	—	—
unverd. Serum	1 + 5 „	2	—	1	—	4

Aus den folgenden beiden Tabellen ist die Reaktionsweise der Seren von Kranken mit gonorrhoischer Prostatitis zu ersehen.

Tabelle IX:

22 Kranke mit gonorrhoischer Prostatitis. 1. Methode:

		−	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	15	2	1	—	4
„	Complg.	15	—	1	—	6

Tabelle X:

13 Kranke mit gonorrhoischer Prostatitis. 2. Methode:

		−	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	10	1	1	—	1
„	1 + 2 verd. Complg.	8	1	—	1	3
„	1 + 3 „	9	1	—	1	2
„	1 + 4 „	10	—	1	1	1
„	1 + 5 „	11	—	—	2	—
„	1 + 6 „	12	—	—	1	—
unverd. Serum	1 + 5 „	7	—	—	2	4

Bei der gonorrhoischen Adnexitis und bei der gonorrhoischen Epididymitis reagierte das Serum, wie aus Tabelle III mit VI ersichtlich ist, in einem hohen Prozentsatz positiv. Die in der Minderzahl stehenden negativen Resultate müssen wohl zum größten Teil darauf zurückgeführt werden, daß wir vielfach gezwungen waren, die Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe schon in den ersten Tagen nach Auftreten dieser Komplikationen vorzunehmen und keine Gelegenheit hatten, die Untersuchung nach längerer Zeit zu wiederholen.

Bei der gonorrhoischen Bartholinitis und gonorrhoischen Prostatitis hatten wir überwiegend negative Ergebnisse und

stehen damit im Widerspruch zu vielen Autoren. Dürfte aber nicht etwa die Möglichkeit bestehen, daß bei diesen beiden Erkrankungen, die doch soweit es sich um Bartholinitis und die glanduläre Form der Prostatitis handelt immerhin noch wenig tiefgreifende und meist doch auch harmlosere Komplikationen darstellen, die Abwehrkräfte des Körpers häufig nicht in dem Maße in Anspruch genommen werden, wie dies der Fall sein müßte, um die für eine positive Reaktion nötige Menge von Antikörpern zu bilden.

Unsere Erfahrungen bei der Arthritis gonorrhoica decken sich weitgehend mit denjenigen der meisten Autoren. Wie diese konnten auch wir in fast allen Fällen positive Ergebnisse buchen.

Besonders sei aber nochmals hervorgehoben, daß in all diesen Fällen bei der Verwendung von Compligon häufiger ein positives Resultat beobachtet werden konnte, als dies mit Labopharma-Antigen der Fall war.

Bei Kindern mit gonorrhoischer Vulvovaginitis fanden wir mit einer einzigen Ausnahme die Komplementbindungsreaktion stets negativ. Syffert u. a. Forscher, die ganz ähnliche Resultate bekamen, führen dieses auffallende Ergebnis auf das Unvermögen des kindlichen Organismus, gonorrhoische Antikörper zu bilden, zurück. Kristjansen, der meist eine positive Reaktion beobachten konnte, ist der gegenteiligen Meinung, daß nämlich die gonorrhoische Infektion im Kindesalter sich serologisch ganz wie die Infektion der Erwachsenen verhalte.

Da bei unseren Untersuchungen die unkomplizierte Gonorrhoe der Erwachsenen fast durchwegs eine negative Reaktion ergab und da die kindliche Vulvovaginitis doch meist eine einfache Schleimhautgonorrhoe darstellt, haben wir bei dieser Erkrankung kaum positive Ergebnisse erwarten können.

Die Spezifität der Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe prüften wir an Kranken, bei denen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eine gonorrhoische Infektion ausgeschlossen werden konnte. Dabei unterschieden wir zwischen Seren von Kranken mit negativer WaR. und solchen von WaR.-positiven Luetikern. Bei ersteren handelte es sich um Personen, die wegen eines Hautleidens (Psoriasis vulgaris, Ekzem geringerer oder größerer Ausdehnung, Ulcus cruris, Lupus) in Behandlung standen. In den beiden nächsten Tabellen sind die bei diesen Kranken erzielten Reaktionsergebnisse zusammengefaßt.

Tabelle XI:

36 Hautkranke ohne Zeichen einer bestehenden oder überstandenen gonorrhoischen Infektion mit negativer WaR. 1. Methode:

		—	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	34	2	—	—	—
„	Complg.	36	—	—	—	—

Tabelle XII:

40 Hautkranke der gleichen Art. 2. Methode:

		—	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	40	—	—	—	—
„	1 + 2 verd. Complg.	39	—	1	—	—
„	1 + 3 „	39	1	—	—	—
„	1 + 4 „	40	—	—	—	—
„	1 + 5 „	40	—	—	—	—
„	1 + 6 „	40	—	—	—	—
unverd. Serum	1 + 5 „	29	1	2	3	5

In der ersten Versuchsperiode stellte sich nur bei zwei von 36 Seren und zwar nur unter Benützung von Labopharma-Antigen eine eben angedeutete Hemmung ein. Bei der späteren Versuchsanordnung zeigte lediglich eines von 40 Seren mit Compligon eine schwach positive Reaktion. Starke Hemmungen konnten bei gonorrhoefreien, WaR.-negativen Kranken nicht beobachtet werden (ausgenommen die Versuche mit unverdünntem Serum).

Aus den folgenden beiden Tabellen sind die Ergebnisse der gonorrhoischen Komplementbindungsreaktion bei WaR.-positiven Luetikern zu ersehen, bei welchen keinerlei gonorrhoische Erkrankung nachweisbar war.

Tabelle XIII:

29 WaR.-positive Luetiker ohne gonorrhoische Erkrankung. 1. Methode:

		−	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	21	5	—	—	3
„	Complg.	26	2	1	—	—

Tabelle XIV:

38 WaR.-positive Luetiker ohne gonorrhoische Erkrankung. 2. Methode:

		−	+	++	+++	++++
1 + 4 verd. Ser.	Lab.-Antig.	37	—	1	—	—
„	1 + 2 verd. Complg.	36	—	1	1	—
„	1 + 3 „	36	1	1	—	—
„	1 + 4 „	36	2	—	—	—
„	1 + 5 „	38	—	—	—	—
„	1 + 6 „	37	—	—	—	1
unverd. Serum	1 + 5 „	28	2	2	3	3

Vergleichen wir diese Resultate mit jenen der WaR.-negativen Hautkranken, so ergibt sich, daß unspezifische Hemmungen der Haemolyse in schwachem bis starkem Grad bei WaR.-positiven Seren wesentlich häufiger als bei WaR.-negativen angetroffen werden und zwar bei Labopharma-Antigen in ausgesprochenerer Weise als bei Compligon. An dieser Stelle sei es gestattet, einen Reaktionsverlauf gesondert anzuführen.

Es handelt sich dabei um eine Kranke, die wegen einer komplikationslosen Gonorrhoe und latenten Lues bei uns in stationärer Behandlung stand. Bei der Klinikaufnahme war die Wassermann'sche Reaktion stark positiv (++++ ++++ ++++). Die gleichzeitig mit Compligon in der Verdünnung 1 : 2 und $^1/_5$ verdünntem Serum vorgenommene Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe fiel ebenfalls stark positiv (++++) aus. Bei der Kranken wurde eine Malariabehandlung durchgeführt. Anschließend wurden abermals beide Reaktionen angestellt und beide waren negativ. Nach unseren Erfahrungen wäre bei

dieser Kranken, bei der lediglich eine einfache Schleimhautgonorrhoe vorlag, eine negative Komplementbindungsreaktion wahrscheinlich gewesen. Die wider Erwarten starke Hemmung der Hämolyse mag, auch im Hinblick auf den Reaktionsverlauf, vielleicht durch die positive Wassermann'sche Reaktion verursacht worden sein.

Aus unseren Beobachtungen läßt sich also entnehmen, daß abgesehen von WaR.-positiven Seren die Gonorrhoe-Komplementbindungsreaktion bei Verwendung geeigneter Antigene besonders von Compligon und entsprechender Versuchsanordnung als spezifische Reaktion angesprochen werden darf.

Bei weiteren Versuchen prüften wir auch noch den Einfluß der Gonokokken-Vakzine auf die gonorrhoische Komplementbindungsreaktion. Dabei zeigte sich, daß eine wiederholte intravenöse wie auch subcutane Verabreichung von Gonokokkenvakzine, sei es Compligon oder Gonoyatren, fast immer eine positive Reaktion zur Folge hatte. Nach einmaliger derartiger Injektion konnten wir dagegen fast nie eine Aenderung in der Reaktionsweise des Serums wahrnehmen.

Auf Grund unserer Beobachtungen können wir der Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe lediglich als diagnostisches Hilfsmittel eine wirklich praktische Bedeutung zuerkennen. So kann bei gonorrhoischen Komplikationen, welche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bieten, eine positive Seroreaktion recht wohl auf die richtige Fährte hinweisen. Eine negative Reaktion freilich läßt keine bindenden Schlußfolgerungen zu, da, wie oben gezeigt, eine zur Zeit der Untersuchung floride Gonorrhoe unkomplizierter ja sogar auch komplizierter Natur möglich ist, ohne daß sie sich serologisch erfassen läßt.

Prognostisch ließ sich bei unseren Kranken die gonorrhoische Komplementbindungsreaktion nur insofern verwerten, als ein positiver Ausfall meist Komplikationen anzeigte.

Daß die Seroreaktion bezüglich der Heilungstendenz Schlüsse erlaubt, glauben wir ablehnen zu müssen, wagen es aber noch nicht, endgültig diese Frage zu entscheiden.

Von besonders praktischem Wert wäre es, wenn die Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe eine eingetretene Heilung mit absoluter Sicherheit erkennen ließe und wenn sie damit zur Erteilung des Ehekonsenses herangezogen werden könnte. Nach unseren Erfahrungen müssen wir aber der Reaktion die Fähigkeit, diese wichtige Frage entscheiden zu können, absprechen u. wir sehen dadurch ihren Anwendungsbereich um ein Beträchtliches geschmälert.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß bei Ausführung der Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe neben der Versuchsanordnung die Verwendung erprobter, brauchbarer Antigene von großer Wichtigkeit ist.

Bei unseren Versuchen haben sich „Compligon“ und „Labopharma-Antigen“ als geeignete Präparate erwiesen; besonders gute Resultate konnten mit „Compligon“ in der Verdünnung 1 + 2 mit 1 + 4 verdünntem Serum erzielt werden.

Es wurde das Blut von 428 Kranken untersucht; dabei haben wir gesehen, daß die Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe bei unkomplizierter Schleimhautgonorrhoe in weitaus der Mehrzahl der Fälle (in nahezu 76 %) negativ ausfiel. Das Serum von Kranken mit gonorrhoischer Adnexitis und gonorrhoischer Epididymitis reagierte in einem hohen Prozentsatz (Adnexitis: 83 %, Epididymitis: 70 %), das von Kranken mit gonorrhoischer Arthritis in fast allen Fällen positiv. Bei gonorrhoischer Prostatitis und gonorrhoischer Bartholinitis wurden überwiegend negative Resultate beobachtet und bei Kindern mit Vulvovaginitis war die Reaktion mit einer einzigen Ausnahme stets negativ.

Bei unseren Versuchen erwies sich die Komplementbindungsreaktion für Gonorrhoe als weitgehend spezifisch. Nach wiederholten Gonokokkenvakzine-Injektionen fiel die Reaktion fast immer positiv aus.

Bei WaR.-positiven Luetikern ohne gonorrhoischen Befund fand sich ein positives Ergebnis der Komplementbindungsreaktion nur in vereinzelten Fällen.

In differentialdiagnostischer Hinsicht muß der K. B. R. für Gonorrhoe ein praktischer Wert zuerkannt werden. Bezüglich Prognose läßt die Reaktion keine bindenden Schlußfolgerungen zu. Das gleiche gilt für die Frage endgültiger Heilung der Gonorrhoe.

Am Schlusse dieser Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Universitäts-Professor

Dr. Leo Hauck

für die freundliche Ueberlassung des Themas, die wertvollen Ratschläge und die liebenswürdige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit herzlichst zu danken.

Schrifttum.

Bischoff: Ueber die Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe. Dermatol. Wchschr. 1931, S. 1997. Ref.: Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 40, Heft 7/8, S. 557.

Bruck: Bemerkungen zu den Ausführungen von M. Oppenheim über die Entwicklung der Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe. Arch.f.Dermatol.u.Syph.163, S.435, 1931.

— Serodiagnose der Gonorrhoe. Handbuch d. Haut- und Geschlechtskrankheiten herausg. v. Jadassohn, 20. Bd. 1. Teil, S. 172. Verlag Springer 1934.

Brünauer, Müller und Oppenheim: Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe. Arch. f. Dermat. u. Syph. 151, S. 463, 1926.

Cohn: Der gegenwärtige Stand der Serodiagnose der Gonorrhoe. Dermatol. Wschr. 89, S. 1370 1929.

— Die Seradiagnose der Gonorrhoe. Dermatol. Ztschr. 55, S. 115, 1929.

Engelhardt und Summent: Unsere Erfahrungen mit der Komplementbindungsreaktion bei gonorrhoischen Erkrankungen. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 162, S. 240, 1930.

Funk: Klinische Erfahrungen über die Serodiagnose der Gonorrhoe. Dermatol. Ztschr. 55, S. 125, 1929.

Goldschmid: Der Wert der Bordet-Gengou-Reaktion für die Gonorrhoe-Diagnostik. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 162, S. 1, 1930.

Heiner: Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe. Dermat. Wschr. 83, S. 1942, 1926.

Kristjansen: Die Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 164, S. 239 u. 164 S. 472, 1931.

— Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 164, S. 239 und 472, 1931. Ref.: Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 40, Heft 7/8, S. 556.

— Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe. Eine klinische Studie. Ref.: Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. 37, Heft 11 und 12, S. 770.

Langer: Ergebnisse der Gonorrhoebehandlg. mit „Compligon“ nach Pieper u. Wolffenstein. Die Med. Klinik, 1932/II, S. 1235.

Leipner: Die Serodiagnose der Gonorrhoe mittels Meinickes Klärungsreaktion im Zentrifugierverfahren und der Komplementbindungsreaktion. Diss. Marburg 1934.

Leven: Gonorrhoe-Heilung und Seroreaktion. Dermatol. Wschr. 83, S. 1827, 1926.

Meirowsky: Geschlechtskrankheiten, S. 245, Verlag d. Buchhandlg. d. Verb. der Aerzte Deutschlands, 1931.

Nagell: Zum heutigen Stand der Serologie der Gonorrhoe. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 169, S. 212, 1934.

Oppenheim: Schlußwort zu C. Brucks Bemerkungen. Arch. f. Dermatol. u. Syph. 163, S. 436, 1931.

— Was leistet die Komplementbindungsreaktion nach Müller-Oppenheim bei der Diagnose der Gonorrhoe? Wiener klin. Wchschr. Jahrg. 41, S. 471. Ref.: Zbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. 28, Heft 1 u. 2, S. 86.

Poehlmann: Ueber die praktische Bedeutung der Serodiagnose der Gonorrhoe. M. Med. Wchschr. 1935, Nr. 11, S. 405.

Retzlaff: Die Komplementbindungsreaktion bei Gonorrhoe mit Compligon. Klin. Wchschr. 1932, Nr. 50, S. 2078.

Ruempler: Beitrag zur Serodiagnose der Gonorrhoe mittels Compligon. Diss. Kiel 1934.

Säuferlin: Ein Beitrag zur Komplementbindungsreaktion bei der Gonorrhoe. Deutsch. Med. Wchschr. 1934, Nr. 8, S. 285.

Schönfeld: Erkennung und Untersuchung des Trippers beim Mann, spezifische Diagnose. C. Laboratoriumsverfahren zur allg. u. bes. Erkennung des Trippers. Arzt-Zieler, Bd. V, S. 145. Verl. Urban u. Schwarzenberg 35.

Scholtz und Dörffel: Der Wert der Komplementbindungsreaktion für die Diagnose der Gonorrhoe und zur Feststellung der Heilung. Die Med. Welt, 1930, Nr. 36, S. 1275.

Wolffenstein und Pieper: Spezifische Gonorrhoebehandlung mit löslichem Gonotoxin. Klin. Wchschr. 1931, Nr. 8, S. 354.

Zieler: Die Heilung des Trippers u. deren Feststellung beim Mann. III. Bedeutung der kulturellen Untersuchung, der Komplementbindung u. der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit für die Feststellung der Heilung. Arzt-Zieler, Bd. V, S. 268, Verl. Urban u. Schwarzenberg, 1935.